

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.

NL 6600012
1343.008us1

1/9/2

DIALOG(R)File 351:Derwent WPI

(c) 2002 Thomson Derwent. All rts. reserv.

000521517 WPI Acc No: 1966-22072F/196800

Amoebicidal and trypanocidal alpha alpha alpha-trihalogeno-beta beta-b - is-p-tert aminoalkoxyphenyl-ethanes

Patent Assignee: CIBA (CIBA)

Number of Countries: 008 Number of Patents: 010

Patent Family:

Patent No	Kind	Date	Applicat No	Kind	Date	Week
ZA 6506779	A				196800	B
AU 6568452	A				196801	
BE 674688	A				196801	
CA 791725	A				196801	
FR 1481952	A				196801	
FR 5289	M				196801	
FR 5290	M				196801	
JP 67025071	B				196801	
NL 6600012	A				196801	
US 3455918	A				196801	

Priority Applications (No Type Date): CH 6558 A 19650104

Abstract (Basic): ZA 6506779 A

(A) Cpds. (I):- I) RO-Ph-CR⁵H-Ph-OR¹

where R⁵ = trihalogenomethyl pref. CCl₃

Ph = p-phenylene opt. substd. pref. by halogen ortho to the oxygen
or by alkyl or alkoxy; R and R¹ = tert-aminoalkyl pref. contg. a 2-5C
linear or branched alkylene and either dialkylamino or N-contg.
heterocycles as the tert-amino groups.

or R¹ = H.

(B) Acid addn. salts of (I).

(C) Pharm. compns. contg. (I).

Cpds. of formula (II) where n=2 or 3; Hal'=Cl or Br; R¹-R⁴=lower
alkyl or R¹ + R⁴ with the N form a heterocycle opt. substd. by a hetero
atom (e.g. by N, O or S).

Particularly preferred (II; n=2, Hal'³=Cl, R¹-R⁴=C₂H₅) (III).

Also corresp. compds. where the gp. -(CH₂)_n-NR³R⁴ is replaced by H.

Amoebicidal and trypanocidal agents.

Treatment of arterio- and atherosclerosis.

Chemical intermediates.

Title Terms: AMOEBA; TRYPANOSOME; ALPHA; ALPHA; ALPHA; BETA; BETA; P; TERT

Derwent Class: B00

File Segment: CPI

OCTROOIRAAD



NEDERLAND

Ter inzage gelegde

Octrooiaanvraag No. 6 6 0 0 0 1 2

Klasse 124 bg 5 g (124 hb 10 a ; 30 h 2).

Int. Cl. C 07 o (C 07 d ; A 61 k 3/00).

Indieningsdatum: 3 januari 1966, Datum van ter inzagelegging: 5 juli 1966.
24 uur.

De hierna volgende tekst is een afdruk van de beschrijving met conclusie(s) en tekening(en), zoals deze op bovengenoemde datum werden ingediend.

Aanvrager: Ciba Limited, te Bazel, Zwitserland.

(Dr. J. G. Frielink o.s.).

Gemachtigde: Nederlandsch Octrooibureau (~~Dr. N. Rusting o.s.~~)
Zwarteweg 5, 's-Gravenhage.

Ingeroepen recht van voorrang: 4.1.'65 (No. 58/65) en 11.10.'65 (No. 13991/65)
en 30.11.'65 (No. 16490/65)
(Zwitserland).

Korte aanduiding: Werkwijze ter bereiding van nieuwe basische ethers.

De uitvinding heeft betrekking op de bereiding van α,α,α -trihalogeene β,β -bis (p-t-aminoalkoxyfenyl)ethanen met de algemene formule volgens fig. 1, waarin R^5 een trihalogeene methylrest, de symbolen Ph p-fenyleenresten en R en R' t-aminoalkylresten voorstellen.

5 In de nieuwe verbindingen zijn de fenyleenresten Ph hetzij onge-substitueerd hetzij in het bezit van substituenten, zoals kleine alkoxy- of kleine alkylresten of in de eerste plaats halogeenaatomen. Deze substituenten staan bij voorkeur op o-plaats ten opzichte van de tertiaire aminoalkoxygroep.

10 De alkyleenresten, die in de t-aminoalkoxygroepen RO respectievelijk R'O de tertiaire aminogroepen met de zuurstofatomen verbinden, zijn bij voorkeur linair of vertakt, kleine alkylresten met 2-5 koolstofatomen, zoals ethyleen-, lineaire of vertakte propyl en-, butyl en- of pentyl enresten.

66 0 0 0 1 2

D halogenatomen aan de thyl enrest, die de beide functionele resten verbindt, zijn fluor-, maar bij voorkeur broomatomen of in de eerste plaats chlooratomen.

Als substituenten van de t-aminogroep komen in de eerste plaats kleine koolwaterstofresten in aanmerking, die ook door heteroatomen, zwavel of stikstof, kunnen zijn onderbroken en eventueel met de alkyleenrest kunnen zijn verbonden. Als kleine koolwaterstofresten kunnen in de eerste plaats worden genoemd: kleine alkyl- of alkenylresten, zoals methyl-, ethyl-, propyl-, isopropyl-, lineaire of vertakte, op willekeurige plaats verbonden butyl-, pentyl-, allyl- of methallylresten, alkyleenresten, zoals bijvoorbeeld butyleen-1.4-, pentyleen-1.5-, 1.5-dimethyl- pentyleen-1.5-, hexyleen-1.6- of hexyleen-1.5-resten of oxa-alkyleen-, aza-alkyleen- of thia-alkyleenresten, zoals 3-oxapentyleen-1.5-, 3-azapentyleen-1.5-, 3-thiapentyleen-1.5-, 3-azahexyleen-1.6-, 1.5-dimethyl 3-azapentyleen-1.5-, 3-methyl 3-azapentyleen-1.5- of 3-hydroxyethyl 3-azapentyleen-1.5-resten.

T-aminoalkoxyresten, waarbij een substituent van de t-aminogroep met de alkyleenrest, die de aminogroep met de oxygroep verbindt, is verbonden, zijn bijvoorbeeld N-alkylpyrrolidiny-2- of -3-alkoxyresten of N-alkylpiperidyl-2- of 3-alkoxyresten.

De tertiaire aminogroep is in de eerste plaats een dialkylaminogroep, zoals dimethylamino-, diethylamino-, dipropylamino-, N-methyl N-ethylaminogroep, een pyrrolidino-, piperidino-, morfolino- of thiamorfolinogroep, zoals pyrrolidino-, piperidino-, morfolino-, piperazino- of N-methyl-piperazinogroep.

De nieuwe verbindingen bezitten waardevolle farmacologische eigenschappen. Zo bezitten ze een werkzaamheid op het gehalte aan cholesteroline. Ze veroorzaken bijvoorbeeld bij de dierproef, bijvoorbeeld bij ratten, een verandering van de bloedcholesterinespiegel en kunnen dus voor het behandelen bij arteriosclerose, atherosclerose en dergelijke ziekten worden toegepast. Ze vertonen voorts een antiparasitaire werkzaamheid. Zo bezitten ze een amoebicide werkzaamheid, zoals in de dierproef, bijvoorbeeld bij hamsters en ratten blijkt, en een trypanocid werkzaamheid, zoals in de dierproef, bijvoorbeeld bij de muis blijkt. Ze kunnen dus als amoebicide en trypanocide middelen worden toegepast. Ze zijn echter ook als tussenproducten voor het bereiden van geneesmiddelen waardevol.

65 00012

In h t bijzond r op de voorgrond te plaatsen zijn d verbinding-
n met de algemene formule volgens fig. 2, waarin n 2 of 3, Hal' een
chloor- of broomatoom en R¹ tot R⁴ kleine alkylresten voorstellen of
R¹ en R² en R³ en R⁴ telkens tezamen met het stikstofatoom een alky-
5- leeniminoring vormen, die ook door heteroatomen, zoals hierboven be-
schreven, kan zijn onderbroken. Een bijzonder gunstige werkzaamheid
vertoont het α,α,α -trichloor β,β -bis[p-(β -diethylamino-ethoxy)fenyl]
ethaan, dat bijvoorbeeld in de vorm van het dihydrochloride ervan
bij de hamster en bij de rat bij orale toefiening in doses van 10 tot
10 60 mg/kg een duidelijke amoebicide werkzaamheid en bij de muis bij
orale toediening in doses van 100 mg/kg een duidelijke trypanocide
werkzaamheid hezit.

De nieuwe verbindingen worden op op zichzelf bekende wijze be-
reid. Bij voorkeur gaat men zò te werk, dat men verbindingen met de
15 algemene formule volgens fig. 3, waarin R⁵ en Ph de aangegeven bete-
kenissen bezitten, bij voorkeur in de vorm van een metaalzout, zoals
bijvoorbeeld van een alkalimetaalzout, of bij aanwezigheid van derge-
lijke zouten vormende condensatkiemiddelen met een reactieve ester
van een t-aminoalkanol omzet. Reactieve esters zijn bijvoorbeeld die
20 met sterke anorganische of organische zuren, bij voorkeur van halogeen-
waterstofzuren, zoals chloor-, broom- of joodwaterstofzuur, of van
arylsulfonzuren, zoals benzeen- of tolu eensulfonzuur.

De genoemde omzettingen worden op op zichzelf bekende wijze, bij
aan- of afwezigheid van verdunnings- en/of condensatiemiddelen, bij
25 lage, gewone of verhoogde temperatuur, in een open of in een gesloten
vat onder druk uitgevoerd.

Afhankelijk van de wijze van werken verkrijgt men de nieuwe ver-
bindingen in de vorm van de vrije basen of in de eveneens in de uit-
vinding inbegrepen vorm van hun zouten. De zouten van de uiteindelijk
30 verkregen stoffen kunnen op op zichzelf bekende wijze, bijvoorbeeld
met alkaliën of ionenuitwisselaars in de vrije basen worden omgezet.
Van de laatstgenoemden kunnen door omzetten met organische of anorga-
nische zuren, in het bijzonder die, welke voor het vormen van thera-
peutische toepasbare zouten geschikt zijn, zouten worden verkregen.
35 Als dergelijke zout n kunnen worden genoemd: halogeenwaterstofzuren,
zwavelzuren, fosforzuren, salpeterzuur, rhodaanwaterstofzuur, azijn-
zuur, propionzuur, oxaalzuur, malonzuur, wijnzuur, barnsteen zuur,

66 00012

appelzuur, methaansulfonzuur, thaansulfonzuur, hydroxyethaansulfonzuur, benzeen- of toluensulfonzuur, of van andere therapeutisch toepasbare zuren.

5 Deze of andere zouten van de nieuwe verbindingen, zoals bijvoorbeeld de picraten, kunnen ook voor het zuiveren van de verkregen vrije basen dienen, doordat men de vrije basen in zouten omzet, deze afscheidt en uit de zouten weer de basen vrijmaakt. Tengevolge van de nauwe relatie tussen de nieuwe verbindingen in vrije vorm en in de vorm van hun zouten, worden in het voorafgaande en het navolgende onder de vrije
10 basen eventueel ook de overeenkomstige zouten verstaan.

De uitgangsstoffen zijn bekend of kunnen volgens op zichzelf bekende methoden worden verkregen.

De uitvinding heeft ook betrekking op die uitvoeringsvormen van de werkwijzen, volgens welke men van een op een of andere trap van de
15 werkwijze als tussenproduct verkrijgbare verbinding uitgaat en de ontbrekende trappen van de werkwijze uitvoert, of waarbij men de uitgangsstoffen onder de reactie-omstandigheden vormt. Zo kan men bijvoorbeeld van overeenkomstige α,α,α -trihaloogen β -(p-t-aminoalkoxyfenyl) β -(p-hydroxyfenyl)ethanen uitgaan en deze bijvoorbeeld op de hierboven
20 aangegeven wijze met een reactieve ester van een t-aminoalkanol omzetten. Op deze wijze kan men bijvoorbeeld verbindingen verkrijgen, waarin de beide tertiaire aminogroepen niet identiek zijn.

De nieuwe verbindingen kunnen als geneesmiddelen, bijvoorbeeld in de vorm van farmaceutische preparaten, worden toegepast, die deze in
25 vrije vorm of in de vorm van hun zouten gemengd met een voor de enterale of parenterale toediening geschikt farmaceutisch organisch of anorganisch, vast of vloeibaar dragermateriaal bevatten. Voor het vormn ervan komen die stoffen in aanmerking, welke met de nieuwe verbindingen niet worden omgezet, zoals bijvoorbeeld water, gelatines, melksuiker, zetmeel, magnesiumstearaat, talk, plantaardige oliën, benzylalcoholen, rubber, polyalkyleenglycolen, vaselines of andere bekende
30 dragers voor geneesmiddelen. De farmaceutische preparaten kunnen bijvoorbeeld als tabletten, dragées, of in vloeibare vorm als oplossingen, suspensies of emulsies aanwezig zijn. Eventueel zijn ze gesteriliseerd en/of bevatten ze hulpstoffen, zoals conserverings-, stabiliserings-, bevochtigings-, of emulgemiddel n, z ut n voor het veranderen van de osmotische druk, buffers en/of hulpoplosmiddel n. Ze kunnen

6600012

ook nog andere therapeutisch waardevolle stoffen bevatten. De preparaten worden volgens gebruikelijke methoden verkr gen.

Voorbeeld I:

Van natrium worden 2,3 g in 60 ml absoluut ethanol opgelost en
5 15,9 g $\alpha.\alpha.\alpha$ -trichloor $\beta.\beta$ -bis(p-hydroxyfenyl)ethaan worden toegevoegd. Men voegt nu druppelsgewijze 13,6 g β -diëthyl amino-ethylchloride, opgelost in 100 ml benzeen, toe en verhit 5 uren onder terugvloeikoeling. Men koelt, lost de verkregen suspensie met weinig water op, stelt de oplossing met 2-n natriumhydroxyde-oplossing alkalisch en extraheert met overmaat chloroform. Het organisch extract
10 wordt driemaal met telkens 50 ml van een 2-n natriumhydroxyde-oplossing en vervolgens tweemaal met een verzadigde waterige keukenzoutoplossing gewassen, boven natriumsulfaat gedroogd en ingedampt. Het aldus verkregen $\alpha.\alpha.\alpha$ -trichloor $\beta.\beta$ -bis[p-(β -diëthylamino-ethoxy)fenyl]
15 ethaan met de formule volgens fig.4 wordt op gebruikelijke wijze in het dihydrochloride omgezet, dat na tweemaal herkristalliseren uit ethanol bij 168-170°C smelt.

Voorbeeld II:

Van natrium worden 2,3 g in 100 ml absoluut ethanol opgelost en
20 15,8 g $\alpha.\alpha.\alpha$ -trichloor $\beta.\beta$ -bis(p-hydroxyfenyl)ethaan worden toegevoegd. Bij 10°C worden 12,15 g χ -dimethylaminopropylchloride, in 100 ml benzeen opgelost, druppelsgewijze toegevoegd, 5 uren onder terugvloeikoeling verhit; men laat gedurende een nacht staan. Het reactiemengsel wordt afgefiltreerd en het filtraat wordt ingedampt. Het
25 residu wordt in water opgenomen, met 2-n natronloog alkalisch gesteld en met benzeen uitgeschud. De benzeenextracten worden eenmaal met water gewassen, gedroogd en ingedampt. Het donkere olieachtige residu wordt in 220 ml benzeen op 100 g aluminiumoxyde (basisch activiteit II) gefiltreerd. Het eluaat wordt ingedampt en het aldus verkregen
30 produkt wordt op gebruikelijke wijze in het dihydrochloride omgezet. Na herkristalliseren uit water/ethanol/aceton verkrijgt men het $\alpha.\alpha.\alpha$ -trichloor $\beta.\beta$ -bis[p-(χ -dimethylaminopropoxy)fenyl]ethaan-dihydrochloride met de formule volgens fig.5 met smp. 237-239°C (ontleding). De stof is hygroscopisch;

35 Voorbeeld III:

Bij en oplossing van 5,53 g natrium in 200 ml absoluut thanol

65 000 12

worden 15,9 g α,α,α -trichloor β,β -bis(p-hydroxyfnyl)-ethaan toegevoegd. Men roert 30 minuten, voegt vervolgens 22,4 g β -morfolino-ethylchloride-hydrochloride en 200 ml absoluut benzeen toe en roert nog eens 30 minuten. Vervolgens verhit men 5 uren onder terugvloei-
5 ling. Het mengsel wordt in vacuo verdampt en het residu wordt met 400 ml l-n natronloog gemengd. Men extraheert deze oplossing 3-maal met telkens 200 ml chloroform. Het chloroformextract wordt 2-maal met telkens 200 ml water gewassen, boven natriumsulfaat gedroogd en ingedampt. Het aldus verkregen produkt wordt in 50 ml benzeen en 40
10 ml petroleumether opgelost en op 275 g aluminiumoxyde (basisch, activiteitstrap II) gechromatografeerd. Een eerste fractie, verkregen door elueren met 100 ml benzeen/petroleumether 1 : 1, wordt wegge-
worpen. De andere door elueren met 700 ml benzeen/petroleumether 1 : 1,550 ml petroleumether/benzeen 1 : 3,900 ml benzeen en 300 ml
15 benzeen/chloroform 1 : 1 verkregen fracties worden ingedampt en verenigd. Na enkele malen herkristalliseren van het residu uit absoluut ethanol verkrijgt men het α,α,α -trichloor β,β -bis[p-(β -morfolino-ethoxy)fenyl]ethaan met de formule volgens fig.6 in de vorm van kleurloze kristallen met smp.91-93°C (onder ontleding).

20 Voorbeeld IV:

Bij een oplossing van 8,3 g natrium in 200 ml absoluut ethanol worden 15,9 g α,α,α -trichloor β,β -bis(p-hydroxyfenyl)ethaan gevoegd. Men roert 30 minuten, voegt vervolgens 28,26 g N-methyl N'-(β -chloor-ethyl)piperazine-dihydrochloride toe en roert nog eens 30 minuten.
25 Vervolgens verhit men 5 uren onder terugvloei-
wordt in vacuo ingedampt en het residu wordt met 400 ml l-n natronloog gemengd. Men extraheert deze oplossing 3-maal met telkens 200 ml chloroform. Het chloroformextract wordt tweemaal met telkens 200 ml water gewassen, boven natriumsulfaat gedroogd en ingedampt. Het
30 aldus verkregen produkt wordt in 150 ml benzeen en 100 ml petroleumether opgelost en op 275 g aluminiumoxyde (basisch, activiteitstrap II) gechromatografeerd. Een eerste fractie, verkregen door elueren met 200 ml petroleum ether/benzeen 1:1, wordt weggeworpen. De andere door elueren met 600 ml petroleumether/benz en 1:1,600 ml benzeen
35 en 600 ml benzeen/chloroform 1:1, verkregen fracties worden ingedampt en verenigd. Het residu wordt in weinig absoluut ethanol opge-

lost n met 5,75 n ethanolisch zoutzuur aang zuurd en tot kristalli-
 seren gebracht. Men verkrijgt aldus het $\alpha.\alpha.\alpha$ -trichlo r $\beta.\beta$ -bis[p-
 (p-N'-methylpiperazine-ethoxy)fenyl]ethaan-tetrahydrochloride met de
 formule volgens fig.7, dat na herkristalliseren uit methanol bij
 5 172-174°C (onder ontleding) smelt.

Voorbeeld V:

Tabletten, die 500 mg $\alpha.\alpha.\alpha$ -trichloor $\beta.\beta$ -bis[p-(p-diethylamino-
 ethoxy)fenyl]ethaan-dihydrochloride bevatten, kunnen bijvoorbeeld
 in de volgende samenstelling worden bereid:

	<u>per tablet</u>
10 $\alpha.\alpha.\alpha$ -trichloor $\beta.\beta$ -bis[p-(p-diethylaminoethoxy)fenyl]- ethaan-dihydrochloride	500 mg
Tarwemeel	70 mg
melksuiker	27 mg
15 colloïdaal kiezelzuur	30 mg
marantazetmeel	40 mg
talk	30 mg
magnesiumstearaat	3 mg
	<hr/>
20	700 mg =====

Bereiding:

$\alpha.\alpha.\alpha$ -trichloor $\beta.\beta$ -bis[p-(p-diethylamino-ethoxy)fenyl]ethaan-
 dihydrochloride wordt met een deel van het tarwemeel, met melksuiker
 25 en colloïdaal kiezelzuur gemengd en het mengsel wordt door een zeef
 gedreven. Het overgebleven tarwemeel wordt met de 5-voudige hoeveel-
 heid water op het waterbad verstijfseld en het poedermengsel wordt
 met dit stijfsel aangekneed, tot een zwak plastische massa is ver-
 kregen. De plastische massa wordt door een zeef met een maaswijdte
 30 van ongeveer 3 mm gedrukt, gedroogd en het droge granulaat wordt
 nog eens door een zeef gedreven. Daarna worden marantazetmeel, talk
 en magnesiumstearaat erbij gemengd en het verkregen mengsel wordt
 tot tabletten met een gewicht van 700 mg geperst.

C O N C L U S I E S.

35 1. Werkwijz ter bereiding van nieuw basisch eth rs, m t
 h t k n m e r k, dat men $\alpha.\alpha.\alpha$ -trihalogen $\beta.\beta$ -bis(p-t-amino-

66 00012

alkoxyfenyl) than n m t d alg mene formule



5 waarin R^5 een trihalogeenmethylrest, de symbolen Ph p-fenyleenresten en R en R' t-aminoalkylresten voorstellen, of de zouten ervan op op zichzelf bekende wijze bereidt.

2. Werkwijze volgens conclusie 1, met het kenmerk, dat men een verbinding met de algemene formule



10

waarin R^5 en Ph de aangegeven betekenissen bezitten, met een reactieve ester van een t-aminoalkanol omzet en, indien gewenst, verkregen basen in hun zouten of verkregen zouten in de vrije basen omzet.

15 3. Werkwijze volgens de conclusies 1 en 2, met het kenmerk, dat men de verbinding met de algemene formule



in de vorm van een metaalzout toepast.

20 4. Werkwijze volgens conclusie 3, met het kenmerk, dat men de verbinding met de algemene formule



in de vorm van een alkalimetaalzout toepast.

25 5. Werkwijze volgens de conclusies 1 en 2, met het kenmerk, dat men het omzetten bij aanwezigheid van een basisch condensatiemiddel uitvoert.

6. Werkwijze volgens conclusie 5, met het kenmerk, dat men het omzetten bij aanwezigheid van metaalzouten vormende condensatiemiddelen uitvoert.

30

7. Werkwijze volgens één van de conclusies 1 tot 6, met het kenmerk, dat men van een als tussenprodukt op een of ander trap van de werkwijze verkrijgbar verbinding uitgaat en d ontbrekend trappen van de werkwijze uitvoert, n/of dat men en uitgangsstof onder de reactie-omstandigheden vormt f in de vorm van

35

66 00012

5

 R^5 

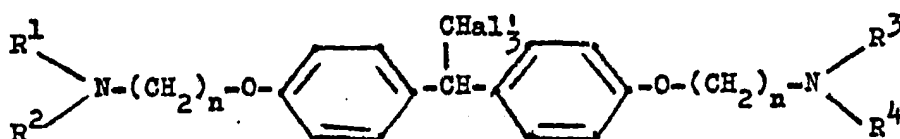
10

10

15

20

30



- 9 -

waarin n 2 f 3, Hal¹ en chloor- of broomatoom en R¹ tot R⁴ alkyl-
resten voorstellen of R¹ en R² en R³ en R⁴ telkens tezamen met h t
stikstofatoom een alkyleeniminoring vormen, die ook door een zuur-
stof-, stikstof- of zwavelatoom kan zijn onderbroken, geschikte uit-
5 gangsstoffen toepast.

13. Werkwijze volgens de conclusies 1 - 12, m e t h e t k e n-
m e r k, dat men de nieuwe verbindingen in vrije vorm bereidt.

14. Werkwijze volgens de conclusies 1-12, m e t h e t k e n-
m e r k, dat men de nieuwe verbindingen in de vorm van hun zouten
10 bereidt.

15. Werkwijze ter bereiding van farmaceutische preparaten,
m e t h e t k e n m e r k, dat men daarin als therapeutisch actief
stof één of meer van de volgens de conclusies 1 - 14 verkrijgbare
verbindingen opneemt.

16. Gevormde farmaceutische preparaten, zoals tabletten, capsu-
15 les, pillen en dergelijke bereid volgens conclusie 15.

* * * * *

Fig. 1.

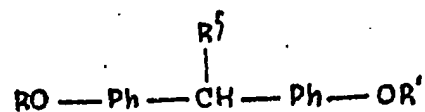


Fig. 2.

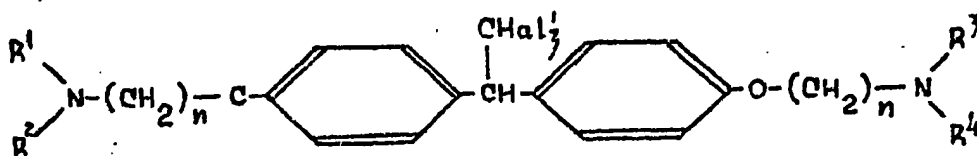


Fig. 3.

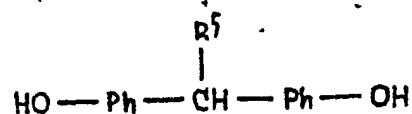


Fig. 4.

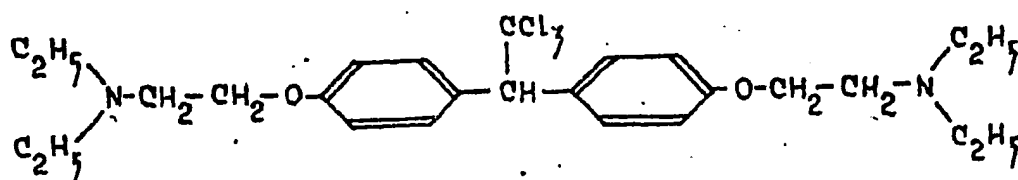


Fig. 5.

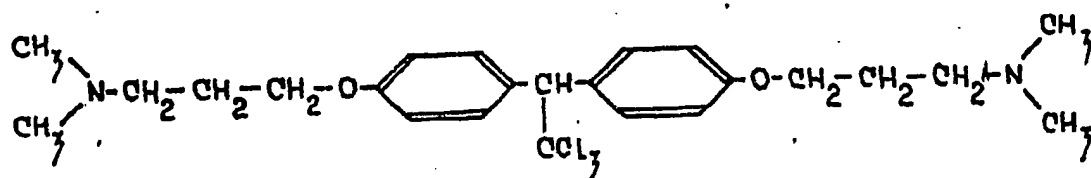


Fig. 6.

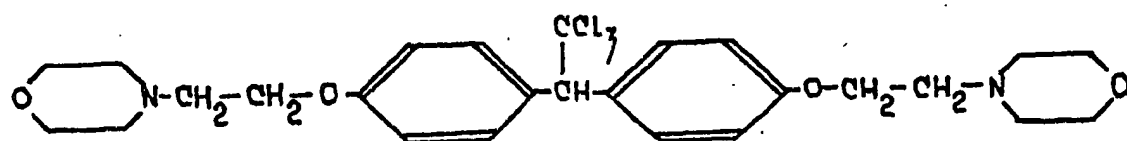


Fig. 7.

